

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



ETIOPATHOGENIE DES CANCERS

I. Introduction

Le cancer est un processus cellulaire: c'est l'apparition, à partir d'une cellule normale, de cellules de morphologie et de comportement anormaux.

Les mécanismes de développement des tumeurs sont complexes et restent encore mal compris.

Les études expérimentales ont pu prouver le rôle de certains facteurs (virus, substances chimiques, radiations ionisantes) dans la carcinogénèse.

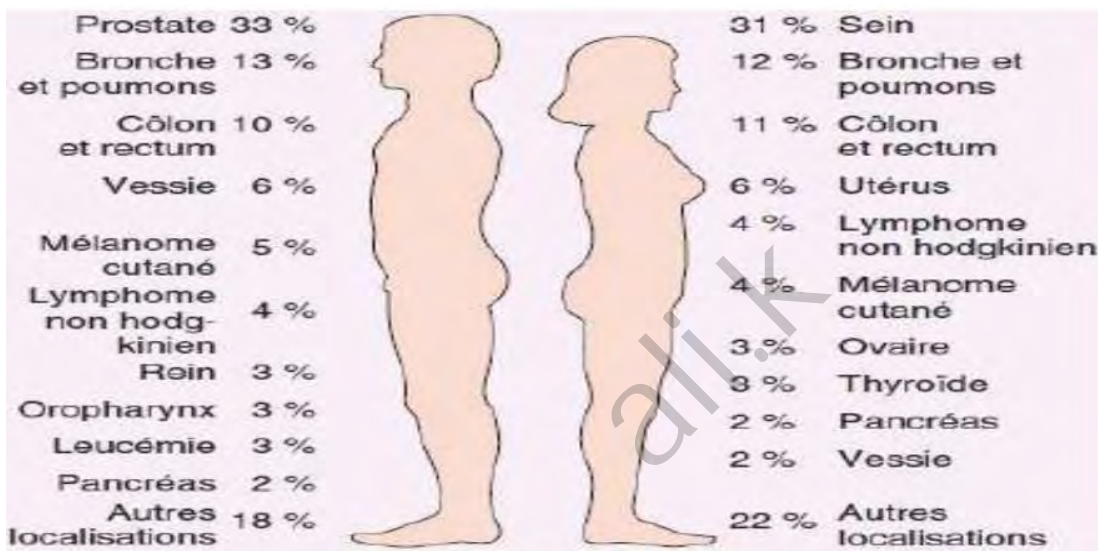
En général, l'émergence d'un cancer nécessite le concours de plusieurs facteurs.

II. Epidémiologie

Le cancer représente la 2ème cause de décès après les maladie cardiovasculaires

L'incidence augmente avec l'âge avec pic après 60 ans.

De nombreux facteurs de risque sont connus L'incidence des cancers varient selon le sexe:

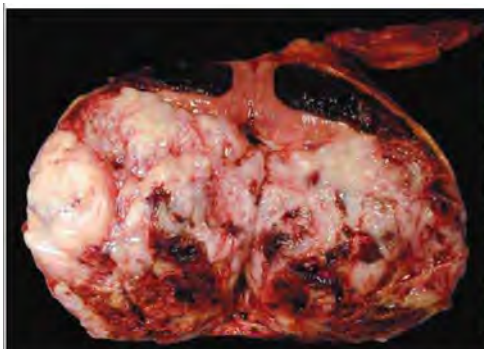


III. Facteurs etiopathogéniques

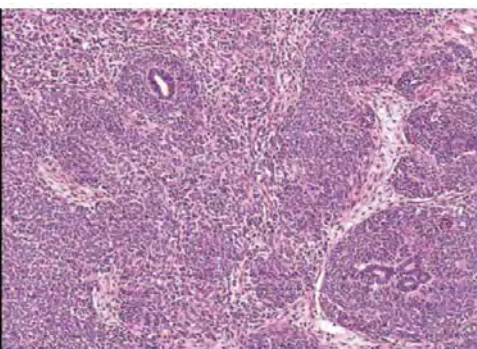
1. L'âge

La fréquence globale du cancer augmente avec l'âge. L'âge influence l'incidence des différents types de cancers.

- ❖ Pic de fréquence dans l'enfance: cancers dérivant de cellules du développement embryonnaire: (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome...). En dehors des formes familiales, le mécanisme d'apparition de ces cancers: carcinogénèse transplacentaire ?



Néphroblastome: Grosse masse occupant tout le rein, d'aspect encéphaloïde.



Néphroblastome: Prolifération maligne blastémateuse avec rare différenciation épithéliale.

- ❖ Cancers chez le jeune adulte: relativement rares (ostéosarcomes, maladie de Hodgkin, cancers testiculaires). Peuvent être en relation avec une stimulation hormonale ou un développement tissulaire intense ou une origine infectieuse.
- ❖ Les cancers de l'adulte augmentent de fréquence avec l'âge: en raison du temps d'exposition plus prolongé aux agents carcinogènes.
- # La baisse d'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN et du système immunitaire est incriminée (Cancer de la prostate, Lymphomes...).
- 2. Facteurs génétiques

Facteurs génétiques et type de cancer:

Les facteurs génétiques ont un rôle très variable selon le type de cancer :

- ✓ Rôle mineur dans certains cancers induits par des carcinogènes chimiques (ex: cancer de vessie, après exposition aux amines aromatiques)
- ✓ Rôle prépondérant dans certains cancers familiaux, transmis sur un mode dominant (ex: rétinoblastome, polypose colique familiale).
- ✓ Rôle intermédiaire probable dans de nombreux cancers, avec interaction complexe entre les facteurs d'environnement et les facteurs génétiques. (ex: cancers cutanés, après exposition aux UV, plus fréquents dans la race blanche et chez les roux).

Les mécanismes de la susceptibilité génétique au cancer: Ils sont en partie connus:

- Variabilité génétique de la pigmentation cutanée (sensibilité aux UV)
- Variabilité génétique du métabolisme des agents carcinogènes chimiques, qui doivent souvent être activés (oxydation par cytochromes P450).
- Transmission familiale d'une mutation ou d'une micro-délétion d'un gène de susceptibilité, responsable du stade initial de la carcinogenèse. Ex:
 - # polypose adénomateuse familiale : multiples polypes adénomateux coliques apparaissant dans l'enfance. développement d'un cancer colique à un âge jeune -> gène de susceptibilité APC
 - # rétinoblastome: tumeur oculaire de l'enfant; transmise sur un mode autosomique dominant -> gène de susceptibilité Rb1
 - # cancers familiaux :
 - Colon: gènes de prédisposition *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *Hpms2*...
 - Sein: gènes de prédisposition *BRCA1*, *BRCA2*...
- Transmission familiale d'une anomalie des mécanismes de réparation de l'ADN
 - # xeroderma pigmentosum: lésions et cancers cutanés, dûs à un déficit de la réparation des lésions de l'ADN dues aux UV.
 - # ataxie-télangiectasie: grande sensibilité aux irradiations, (lymphomes++)
- Sensibilité génétique à certains virus oncogènes:
 - # Ex: carcinome du naso-pharynx, associé à une infection par le virus d'Epstein-Barr.

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme	
Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
<i>MEN1</i> , <i>RET</i> , <i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>CDK4</i>	néoplasies endocriniennes multiples tumeurs stromales gastrointestinales mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
<i>RB</i> , <i>TP53</i> , <i>NF1</i>	Rétinoblastome syndrome de Li Fraumeni tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
<i>XPA</i> , <i>BRCA1</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i>	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanées carcinomes mammaires et ovariens carcinomes colorectaux

3. Facteurs hormonaux

L'état hormonal a probablement une importance sur la croissance de certains cancers, mais il n'est pas certain que les hormones aient un rôle au stade initial d'apparition du cancer.

- ❖ chez l'animal, certains cancers induits par des carcinogènes chimiques se développent préférentiellement dans un sexe ou dans l'autre.
- ❖ chez l'Homme, l'hormonodépendance du cancer du sein est bien établie. Elle est utilisée à titre thérapeutique: antagoniste des oestrogènes (tamoxifène), qui bloque les récepteurs oestrogéniques, et/ou l'ablation des ovaires.

Autre exemple: cancer de la prostate chez l'homme.

4. Les virus

L'étiologie virale de nombreux cancers animaux est connue depuis longtemps:

- virus du sarcome du poulet : Rous 1910
- virus du cancer du sein de la souris : Bittner 1930
- virus de la leucémie de la souris : Gross 1951....

Chez l'homme, on connaît l'implication de virus dans l'apparition de certains cancers, les mécanismes exacts de la carcinogenèse restent mal connus.

Les altérations génétiques des cellules cancéreuses peuvent être secondaires à l'incorporation (intégration) du génome viral dans le génome cellulaire.

Mais cette intégration n'est pas démontrée pour tous les virus oncogènes.

On trouve des virus oncogènes :

- Parmi différents groupes de virus à ADN
- Parmi les virus à ARN, seuls les rétrovirus sont oncogènes: au cours de leur cycle de vie dans la cellule-hôte, un ADN est copié à partir de leur ARN, grâce à une reverse transcriptase virale.
- ❖ Virus oncogènes à ADN

Plusieurs cycles de vie dans la cellule-hôte sont possibles :

- ✓ avec intégration de la totalité du génome viral
- ✓ avec intégration d'une partie du génome viral
- ✓ sans intégration du génome viral, qui persiste dans la cellule sous une forme "épissomale".

Dans tous les cas, des gènes viraux jouent probablement un rôle actif dans la transformation cellulaire (mécanismes encore mal élucidés).

→ Virus du groupe Herpès

⇒ Virus d'Epstein-Barr (EBV): lymphome de Burkitt, carcinome du naso-pharynx.

⇒ virus HHV-8 à l'origine du sarcome de Kaposi

→ Papovavirus

⇒ Human papillomavirus: incriminés dans le cancer du col utérin: les types 16 et 18+++.

→ Virus de l'hépatite

⇒ Virus hépatite B : responsable d'un grand nombre d'hépatites chroniques et Incriminé dans le cancer du foie, très fréquent chez les porteurs chroniques du virus. La vaccination contre l'hépatite B pourrait réduire le taux des cancers du foie.

⇒ Le virus de l'hépatite C : participe également à l'apparition de certains cancers hépatiques.

❖ Virus oncogènes à ARN (rétrovirus)

Chez l'homme, le seul rétrovirus actuellement connu est le virus HTLV-I, à l'origine de leucémies-lymphomes I. Ce virus transforme les lymphocytes T humains, stimulés par l'interleukine 2.

5. Autres agents infectieux

- ✓ Schistosomiase et cancer de la vessie.
- ✓ *Helicobacter Pylori* et cancer de l'estomac

6. Facteurs environnementaux

- Niveaux socio-économique: Manque d'informations, mauvaise alimentation, promiscuité, risque de contamination (cancer du col)...
- Facteurs alimentaires
 - ❖ Régime alimentaire pauvre en fibres et riches en graisses animales: cancer du colon+++.
 - ❖ Régime riche en fumaison et salaisons: cancer de l'estomac.
 - ❖ Carence en vitamine D: cancer du sein+++.
- Tabac (tabagisme actif ou passif): sont incriminés dans de nombreux cancers poumons+++ , col utérin.
- Alcool: Associé au tabac, il augmente le risque des cancers de la bouche, œsophage et larynx.

7. Agents chimiques

- ✓ Médicaments
 - ❖ Les alkylants (chimiothérapie): cisplatine, chlorambucil ...
 - ❖ Les agents immunosuppresseurs: augmentent la fréquence des lymphomes viro-induits.
- ✓ Chlorure de vinyle (plastique industriel) -> sarcome du foie
- ✓ Aflatoxine B : produite par un champignon, dans les arachides ou le riz moisis.
- # Le plus puissant des carcinogènes, en raison d'une forte capacité de fixation à l'ADN associé au cancer du foie, en Afrique, en association au virus de l'hépatite B.
- ✓ Pesticides organochlorés (lindane, dioxine ..) : stimuleraient directement la prolifération cellulaire, sans action sur l'ADN
- ✓ Autres agents: formaldéhydes, benzène, phorbol esters, phénol...

8. Agents physiques

- ❖ Radiations ionisantes :

Sont incriminées dans de nombreux cancers:

- # Cancers des mains des radiologues
- # Sarcome du foie après radiographies avec du thorotrast
- # Leucémies et cancers chez les survivants après les explosions nucléaires de Nagasaki et Hiroshima.
- # Cancers du poumon chez les mineurs, dans les mines d'uranium.

Expérimentalement: Leucémies et tumeurs solides induite après irradiation.

Les radiations ionisantes causent différents types de lésions de l'ADN (cassures, lésions des bases) entraînant :

la mort cellulaire des mutations, par réparation incorrecte de l'ADN parfois des anomalies chromosomiques.

- ❖ Les rayons Ultraviolets :Cancers de la peau plus fréquents chez les blancs, dans les zones exposées au soleil, chez les agriculteurs...
- ❖ Brûlures: cancer de la peau sur cicatrice de brûlure

Remarque : Certains facteurs tels que l'irradiation ionisante peuvent être à l'origine de différents types de cancers (voir tableau).

Lésion aiguë et complications tardives de l'irradiation ionisante		
Organe	Lésion aiguë	Complications tardives
Moelle osseuse	Atrophie	Hypoplasie, leucémie
Peau	Erythème	Atrophie épidermique et fibrose dermique, cancer
Cœur	-	Fibrose interstitielle
Poumon	Cedème, mort cellulaire endothéliale et épithéliale	Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire ; cancer
Tractus gastrointestinal	Cedème, ulcération de la muqueuse	Ulcère ; fibrose ; sténose ; adhérences ; cancer
Foie	Maladie veino-occlusive	Cirrhose ; tumeur du foie
Rein	Vasodilatation	Atrophie corticale, fibrose interstitielle
Vessie	Érosion muqueuse	Fibrose sous-muqueuse ; cancer
Cerveau	Cedème, nécrose	Nécrose de la substance blanche, gliose ; tumeur cérébrale
Testicule	Nécrose	Atrophie tubulaire
Ovaire	Atresie folliculaire	Fibrose du stroma
Thyroïde	-	Hypothyroïdie ; cancer
Sein	-	Fibrose ; cancer
Thymus et ganglions lymphatiques	Atrophie	Lymphome

9. Métaux et fibres minérales

Leur rôle dans la carcinogénèse est lié à leurs propriétés physiques.

→ Métaux: Plusieurs métaux responsables de cancers chez l'homme:

- ✓ Arsenic: cancer cutané et bronchique
- ✓ Beryllium, chrome et nickel, aluminium: cancer du poumon, du nez

→ Fibres minérales:

- ✓ Amiante (asbestose): mésothéliome (cancer de la plèvre) et du poumon.

Notion de cancers professionnels

L'exposition a des métaux dans l'industrie d'extraction et de transformation peut être à l'origine du développement de nombreux cancers.

Métaux toxiques et carcinogènes		
Métal	Maladie	Métier
Plomb	Toxicité rénale Anémie, colique Neuropathie périphérique Insomnie, fatigue Troubles cognitifs	Fabrication de batteries, de munitions, employés de fonderie, peintre au pistolet, réparation de radiateur
Mercur	Toxicité rénale Contracture musculaire Démence Paralysie cérébrale Retard mental	Industrie du chlore et des alcalins
Arsenic	Cancer de la peau, du poumon, du foie	Mineurs, fondeurs, employés des raffineries de pétrole et de l'agriculture
Béryllium	Irritant aigu du poumon Hypersensibilité chronique pulmonaire Cancer du poumon ?	Raffinage du béryllium, fabrication aéronautique, céramiques
Cobalt et carbure de tungstène	Fibrose pulmonaire Asthme	Fabricants d'outils, polisseurs de diamant, meuleurs
Cadmium	Toxicité rénale Cancer de la prostate ?	Fabrication et destruction de batteries, fondeurs, soudeurs
Chrome	Cancer du poumon et de la cavité nasale	Travailleurs des pigments, fondeurs, travailleurs de l'acier
Nickel	Cancer du poumon et des sinus de la face	Fondeurs, travailleurs de l'acier, plâtrage électrique

IV. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

- Agents initiateurs : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.
 - Exemples :
 - # carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents alkylants, aflatoxine b1 ;
 - # virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc...);
 - # radiations.
 - Agents promoteurs: ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.
 - Exemples :
 - # esters de phorbol (TPA) (huile de croton);
 - # hormones : oestrogènes (cancer du sein);
 - # nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques);
 - # schistosomiase et cancer de la vessie.

V. Différents stades de la cancérogenèse

La transformation cellulaire se produit en plusieurs étapes :

1. Initiation :

L'agent carcinogène initial entraîne des lésions génétiques cellulaires irréversibles, mais insuffisantes pour entraîner la transformation. Les cellules sont cependant devenues plus sensibles à la survenue d'autres altérations. Il est probable que de nombreuses cellules "initiales" présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la cancérogenèse.

2. Notion de période de latence

Une période de latence, généralement assez longue, est observée chez l'animal et chez l'homme après exposition à un agent carcinogène. Ex: leucémies secondaires à une irradiation chez l'homme: latence minimale de 18 mois, en moyenne de 5 ans, parfois de 15 à 20 ans.

3. Promotion

Stade réversible, qui ne comporte pas de modifications de structure du génome caractérisé par une expression anormale de gènes, due à l'interaction :

- des altérations génétiques survenues pendant le stade d'initiation et
- de facteurs d'environnement, appelés "agents promoteurs".

C'est à ce stade qu'interviennent les facteurs de type âge, alimentation, hormone et état immunitaire. Les agents promoteurs agissent souvent au niveau de molécules ayant une fonction de récepteur. Les complexes "promoteur-récepteur" se lient à l'ADN et modifient l'expression de gènes de voisinage, dans les cellules initiées.

Ex: hormones (oestrogènes et androgènes)-> agents promoteurs des cancers du sein et prostate: Interactions avec des récepteurs spécifiques (oestrogéniques et androgéniques).

4. Progression :

Stade irréversible, au cours duquel le cancer devient apparent. Il Comporte des altérations génétiques majeures, avec des anomalies du caryotype, qui évoluent constamment en raison d'une instabilité chromosomique.

Les cellules tumorales ont perdu le contrôle de la conservation de la structure de leur génome au cours des divisions cellulaires.

Ces anomalies croissantes vont de pair avec l'acquisition des différentes caractéristiques du cancer: (Chapitre abordé ultérieurement)

- ✓ Dédifférenciation
- ✓ Invasion
- ✓ Capacité de donner des métastases
- ✓ Résistance à la chimiothérapie
- ✓ Echappement aux mécanismes du contrôle immunitaire de l'hôte
- ✓ Expression anormale de gènes (foetaux, par exemple).

VI. *Les cibles moléculaires de la cancérogenèse*

3 types de gènes sont atteints par les altérations génétiques observées pendant les différents stades de la carcinogenèse:

- ❖ Proto-oncogènes et oncogènes cellulaires
- ❖ Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs
- ❖ Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose).

Dans les cellules normales, l'action conjuguée de ces 3 types de gènes maintient "l'homéostasie", en contrôlant la division, la différenciation, la mort cellulaire et la réparation de l'ADN.

C'est l'accumulation d'anomalies génétiques successives qui aboutit au cancer:

- ✓ Soit des anomalies acquises, localisées au niveau des cellules somatiques.
- ✓ Soit des anomalies transmises par les cellules germinales (mutations de gènes de susceptibilité) dans certains cancers familiaux.

Au delà d'un certain seuil, la prolifération cellulaire échappe à tout contrôle.

1. Proto-oncogènes (ou pro-oncogène) et oncogènes cellulaires :

Ces 2 types d'oncogènes interviennent dans la carcinogenèse: par activation entraînant leur surexpression (gain de fonction) sur un mode dominant positif (la mutation d'un seul allèle suffit). Leur activation survient à tous les stades de la carcinogenèse.

Les proto-oncogènes codent pour des protéines jouant un rôle dans la transmission des signaux qui contrôlent la prolifération cellulaire: (Facteurs de croissance , Facteurs de transcription etc...

Les oncogènes sont schématiquement classés en:

- # gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN;
- # gènes transformants (ex : KRAS, RET, KIT)

Remarque

L'accumulation des mutations au niveau des oncogènes potentialisent leurs effets transformants et aboutit à l'apparition d'une tumeur : coopération oncogénique.

ex: c-myc + c-ras chez la souris (l'expression d'un seul gène est insuffisante)

Dans de nombreux cancers, une ou plusieurs altérations géniques supplémentaires sont nécessaires, en particulier l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

→ Un même proto-oncogène peut être impliqué dans plusieurs cancers (voir tableau).

Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines

Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
ERBB1 (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
ERBB2 (HER2)	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
FLT3	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
RET	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
PDGFR	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
KIT	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
NRAS	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
BRAF	mutation activatrice	mélanomes
ABL	translocation	leucémie myéloïde chronique
CMYC	translocation	lymphome de Burkitt
NMYC	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
CDK4	mutation activatrice	mélanomes

2. Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs

Interviennent dans la carcinogenèse par perte de fonction généralement sur un mode récessif : leur inactivation complète nécessite l'inactivation des 2 allèles.

Dans les cancers familiaux, il y a transmission d'un allèle muté (dans toutes les cellules), responsable de la prédisposition et l'autre allèle est inactivé. Dans les cancers sporadiques, les mutations sont somatiques.

ex:

- # gène Rb : gène de susceptibilité au rétinoblastome, dont il existe des formes familiales (bilatérales et précoces) et des formes sporadiques (unilatérales et tardives). Des mutations de RB sont retrouvées dans d'autres cancers.
 - # gène P53, ayant une fonction complexe :
 - rôle anti-prolifératif
 - rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose muté dans plus de 50% des cancers humains
 - # gène WT1: néphroblastome (tumeur de Wilms)
 - # gène NF1: neurofibromatose .
 - # gènes DCC, MCC et APC: cancer du colon
- ## 3. Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose)

La découverte de ces gènes a modifié la conception du mécanisme de la tumorigénèse, pour certains cancers liés plus à une accumulation de cellules (par inhibition de la mort cellulaire programmée) qu'à une prolifération cellulaire .

- ✓ Gènes contrôlant négativement l'apoptose:
 - # ex: BCL2 impliqué dans la t(14;18) des lymphomes folliculaires de faible malignité.
- ✓ Gènes favorisant l'apoptose :
 - # la protéine P53 induit l'apoptose, en cas d'échec de la réparation de l'ADN
 - # le proto-oncogène MYC peut, dans certaines conditions, induire l'apoptose (en cas de surexpression de MYC, en l'absence de signaux mitogéniques).
- 4. Rôle d'autres familles de protéines:
 - Protéines du cytosquelette
 - Protéines d'adhérence
 - Facteurs de régulation de la traduction....
 - ❖ Rôle de facteurs quantitatifs et cinétiques encore très mal connus
 - ❖ Rôle majeur des interactions entre ces différents "acteurs moléculaires" : notion de réseaux de régulation cellulaire multiples et enchevêtrés, probablement variables selon le contexte cellulaire.

VII. *Rôle de l'épigénétique*

L'épigénétique correspond au domaine se focalisant sur toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN (méthylation...)

Elle régule l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression.

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanismes épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

VIII. *Impact de l'étude des gènes*

- ✓ Enquête familiale: BRCA1 et cancer du sein
- ✓ Dépistage chez les sujet à risque (polypose)
- ✓ Traitement prophylactique: mastectomie prophylactique chez patiente BRCA1+
- ✓ Traitement ciblé (Kras dans CCR, Her2 dans cancer du sein.)
- ✓ Classification moléculaire pour identifier des groupes de tumeurs présentant des pronostiques différents.

IX. *Conclusion*

La maladie cancéreuse se caractérise par une prolifération de cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie.

Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale).

Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome.

Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.